

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/415 // (A61K 31/415, 31:16)	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/35574 (43) Date de publication internationale: 2 octobre 1997 (02.10.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00522</p> <p>(22) Date de dépôt international: 25 mars 1997 (25.03.97)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 96/03674 25 mars 1996 (25.03.96) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): COLPAERT, Francis [BE/FR]; 33, boulevard Henri-Sizaire, F-81100 Castres (FR). MARIEN, Marc [FR/FR]; 7, rue Emmanuel-de-Martonne, F-81100 Castres (FR). KOEK, Wouter [NL/FR]; Lotissement "Les Mignonades", F-81290 Viviers-les-Montagnes (FR). IMBERT, Thierry [FR/FR]; 16, route de Saix, F-81290 Viviers-les-Montagnes (FR).</p> <p>(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: COMPOSITION CONTAINING MILNACIPRAN AND IDAZOXAN FOR USE AS A COMBINED PHARMACEUTICAL PREPARATION</p> <p>(54) Titre: PRODUIT CONTENANT DU MILNACIPRAN ET DE L'IDAZOXAN COMME PREPARATION PHARMACEUTIQUE COMBINÉE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A composition containing milnacipran and idazoxan for simultaneous, separate or staggered use as a combined pharmaceutical preparation in antidepressive therapy, is disclosed.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention est relative à un produit contenant du MILNACIPRAN et de l'IDAZOXAN comme préparation pharmaceutique combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps en thérapie antidépressive.</p> <p>Express Mail Label No. EL514040431US Docket: CYPR-023/00US USSN: 10/014,149 Ref. No. F3</p>		

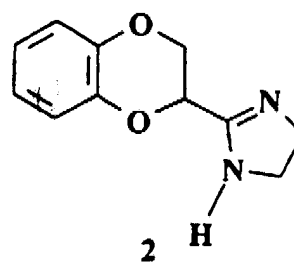
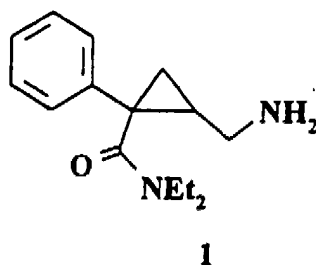
UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Produit contenant du Milnacipran et de l'Idazoxan
comme préparation pharmaceutique combinée

La présente invention est relative à des produits contenant du Milnacipran,
5 de formule 1, et de l'Idazoxan, de formule 2 comme préparation pharmaceutique
combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps pour traiter la
dépression et ses différentes formes, ainsi que les pathologies dans lesquelles les
antidépresseurs sont utilisés.



Le Milnacipran 1 est un composé connu par le brevet FR 2 508 035, pour sa
10 structure, sa préparation et son activité antidépressive. Il possède des propriétés
inhibitrices de recapture de monoamines (NA, 5-HT), dans le système nerveux central.
Les propriétés d'inhibition de recapture de noradrénaline et de sérotonine induisent
l'augmentation du taux de ces deux neuromédiateurs dans la fente synaptique, ce qui
permet de compenser le faible taux, comme c'est le cas dans les pathologies dépressives,
15 et de dysfonctionnement de la transmission synaptique.

Les composés ayant la propriété de bloquer les récepteurs α_2 adrénergiques
permettent une augmentation de la libération de noradrénaline également dans la fente
synaptique dans les localisations cérébrales impliquées. L'Idazoxan 2 est un composé
20 connu par le brevet GB 2 068 376 pour sa structure, sa préparation, et précisément pour
son utilisation comme agent antidépresseur en vertu de ses activités α_2 antagonistes
adrénergiques.

Ceci est également montré dans les publications, telles que J.Med.Chem. 1983, 26, 823 ;
25 J.Med.Chem 1985, 28, 1054 ; J.Med.Chem. 1986, 29, 2000.

L'Idazoxan a été utilisé en clinique humaine pour soigner la dépression. Les résultats de ces études ont montré une activité antidépressive limitée, insuffisante pour permettre un développement complet dans cette indication en monothérapie.

- 5 On sait également que l'isomère (+) de l'Idazoxan est l'isomère actif. Il a cependant la propriété de se racémiser en solution (J.Med.Chem. 1986, 29, 2000)

Il a été trouvé maintenant de façon surprenante que l'administration conjointe, séparée ou étalée dans le temps du Milnacipran ainsi que de l'Idazoxan,
10 provoquait une potentialisation de l'activité antidépressive de ces composés par rapport à leur activité après administration seule.

Selon une autre caractéristique, les produits selon l'invention renferment le Milnacipran et/ou l'Idazoxan sous la forme d'un sel avec un acide minéral ou organique
15 pharmaceutiquement acceptable. Ses principes actifs peuvent être présents aussi bien sous leurs formes racémiques que sous la forme d'un énantiomère pur.

Selon une autre caractéristique, les produits de l'invention contiennent le Milnacipran conjointement avec l'Idazoxan, c'est-à-dire que l'invention s'étend
20 également, et de façon préférentielle, aux compositions pharmaceutiques renfermant un mélange synergique de Milnacipran et d'Idazoxan destiné à être utilisé dans le traitement de différentes formes de dépression.

Avantageusement, les produits selon l'invention se présentent sous la forme
25 de dosages unitaires contenant de 10 à 100 mg de Milnacipran et de 0,5 à 50 mg d'Idazoxan

Le phénomène de potentialisation de l'activité antidépressive a été mis en évidence dans les modèles pharmacologiques classiquement utilisés dans le domaine, en
30 particulier dans le test de la nage forcée. (R. PORSOLT et al. Eur.J.Pharmacol. 47 : 379-

391, 1978). Ce test effectué chez le rat est un test comportemental. Les rats sont soumis à nager dans un cylindre rempli d'eau, d'où ils ne peuvent s'échapper, et, après une période d'activité vigoureuse, adoptent une position immobile ("désespoir"). Cette immobilité est réduite par des composés antidépresseurs variés actifs en clinique humaine. Plus un produit est actif, plus le temps d'immobilité de l'animal sera court.

Tous les produits sont administrés, soit per os, soit par voie sous cutanée, 60 min. avant le début du test.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau I suivant:

TABLEAU I

	Traitement p.o. dose	Traitement s.c dose	Durée de l'immobilité % de changement par rapport aux animaux contrôles
Contrôle	véhicule	véhicule	0 %
Milnacipran	10 mg/kg	véhicule	- 5 %
Idazoxan	véhicule	0,63 mg/kg	- 34 %
Milnacipran + Idazoxan	10 mg/kg	0,63 mg/kg	- 61 %

Il résulte de ce tableau que le Milnacipran par administration seul réduit de 5 % l'immobilité de l'animal ce qui n'est pas significatif, tandis que l'Idazoxan administré seul réduit significativement de 34 % cette immobilité. La potentialisation

est ainsi montrée par administration conjointe du Milnacipran et de l'Idazoxan, une réduction de l'immobilité de 61 % par rapport aux animaux n'ayant reçu aucun traitement, et cette réduction est significativement plus grande par rapport à ce qui est observé avec le Milnacipran ou l'Idazoxan administrés seuls. ($p < 0,01$).

5

L'effet synergique apporté par l'Idazoxan est exceptionnel, car il n'est pas partagé par d'autres composés alpha 2 antagonistes, et en particulier l'Efaroxan, dont l'isomère dextrogyre possédant l'activité alpha 2 antagoniste, ne provoque pas cette potentialisation avec le Milnacipran, comme il est montré dans le tableau II suivant:

10

TABLEAU II

	Traitement p.o. dose	Traitement s.c dose	Durée de l'immobilité % de changement par rapport aux animaux contrôles
Contrôle	véhicule	véhicule	0 %
Milnacipran	10 mg/kg	véhicule	+8% (N.S.)
(+) Efaroxan	véhicule	0,16 mg/kg	- 21 % (N.S.)
Milnacipran + (+) Efaroxan	10 mg/kg	0,16 mg/kg	+17 % (N.S.)

15 N.S. : Non significatif par rapport au contrôle , au Milnacipran seul et à l'Efaroxan seul.

Cette potentialisation de l'effet antidépresseur du Milnacipran est mise à profit chez l'homme pour soigner les pathologies comportementales dépressives et leurs différentes formes.

5 Une autre caractéristique de la présente invention réside dans le fait que la coadministration des deux composés peut se faire, soit par des compositions pharmaceutiques séparées, le clinicien ayant ainsi le choix du dosage et du mode d'administration, selon l'état et les caractéristiques du patient, soit dans une seule composition pharmaceutique contenant un excipient adapté, pour une administration
10 orale, en gélules ou comprimés, parentérale, ou transdermique, ces compositions pharmaceutiques étant préparées selon les méthodes conventionnelles, aux posologies telles qu'elles sont décrites ci-après.

Le Milnacipran peut être administré à des doses quotidiennes par voie orale
15 comprises entre environ 10 et 100 mg, en même temps que l'Idazoxan à des doses comprises entre 0,5 et 50 mg, et ceci une ou plusieurs fois par jour.

Il est entendu également que les deux composés peuvent être incorporés dans les compositions pharmaceutiques sous forme de sels minéraux ou organiques et
20 peuvent se présenter également sous forme d'énantiomère pur de l'un et/ou de l'autre des entités actives.

REVENDICATIONS

- 1 - Produit contenant du Milnacipran et de l'Idazoxan comme préparation
5 pharmaceutique combinée pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans
le temps en thérapie antidépressive.
- 2.- Produit selon la revendication 1, en ce qu'il renferme le Milnacipran et/ou
l'Idazoxan sous la forme d'un sel avec un acide minéral ou organique
10 pharmaceutiquement acceptable.
- 3.- Produit selon l'une des revendications 1 et 2, en ce qu'il renferme le Milnacipran
et/ou l'Idazoxan sous la forme d'un énantiomère pur.
- 15 4.- Produit selon l'une des revendications 1 à 3, en ce qu'il contient le Milnacipran
conjointement avec l'Idazoxan.
- 5.- Produit selon l'une des revendications 1 à 4, en ce qu'il se présente sous la forme
de dosages unitaires contenant de 10 à 100 mg de Milnacipran.
- 20 6.- Produit selon l'une des revendications 1 à 4, en ce qu'il se présente sous la forme
de dosages unitaires contenant de 0,5 à 50 mg d'Idazoxan.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/415 //(A61K31/415,31:16)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 687 472 A (LILLY CO ELI) 20 December 1995	1-6
A	EP 0 510 837 A (PFIZER) 28 October 1992	1-6
A	US 5 492 907 A (PICKAR DAVID ET AL) 20 February 1996	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 1997

Date of mailing of the international search report

30.06.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0687472 A	20-12-95	AU 7742194 A	04-01-96
		CA 2134038 A,C	17-12-95
		CN 1113436 A	20-12-95
		CZ 9402624 A	17-01-96
		HU 71582 A	28-12-95
		JP 8003035 A	09-01-96
		NO 944046 A	18-12-95
		PL 305701 A	27-12-95
		US 5532250 A	02-07-96
		US 5552429 A	03-09-96
		US 5538992 A	23-07-96
		US 5532268 A	02-07-96
		US 5532264 A	02-07-96
		US 5532244 A	02-07-96
		ZA 9408357 A	24-04-96
EP 0510837 A	28-10-92	US 5124346 A	23-06-92
		AU 634118 B	11-02-93
		CA 2066525 C	30-05-95
		IL 101626 A	23-07-96
		JP 2554819 B	20-11-96
		JP 5213742 A	24-08-93
		KR 9602181 B	13-02-96
		US 5189037 A	23-02-93
		ZA 9202898 A	22-10-93
US 5492907 A	20-02-96	NONE	

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/415 //(A61K31/415,31:16)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 687 472 A (LILLY CO ELI) 20 Décembre 1995 ---	1-6
A	EP 0 510 837 A (PFIZER) 28 Octobre 1992 ---	1-6
A	US 5 492 907 A (PICKAR DAVID ET AL) 20 Février 1996 -----	1-6

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

23 Juin 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30.06.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets :

Demande internationale No

PCT/FR 97/00522

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0687472 A	20-12-95	AU 7742194 A	04-01-96
		CA 2134038 A,C	17-12-95
		CN 1113436 A	20-12-95
		CZ 9402624 A	17-01-96
		HU 71582 A	28-12-95
		JP 8003035 A	09-01-96
		NO 944046 A	18-12-95
		PL 305701 A	27-12-95
		US 5532250 A	02-07-96
		US 5552429 A	03-09-96
		US 5538992 A	23-07-96
		US 5532268 A	02-07-96
		US 5532264 A	02-07-96
		US 5532244 A	02-07-96
		ZA 9408357 A	24-04-96
EP 0510837 A	28-10-92	US 5124346 A	23-06-92
		AU 634118 B	11-02-93
		CA 2066525 C	30-05-95
		IL 101626 A	23-07-96
		JP 2554819 B	20-11-96
		JP 5213742 A	24-08-93
		KR 9602181 B	13-02-96
		US 5189037 A	23-02-93
		ZA 9202898 A	22-10-93
US 5492907 A	20-02-96	AUCUN	